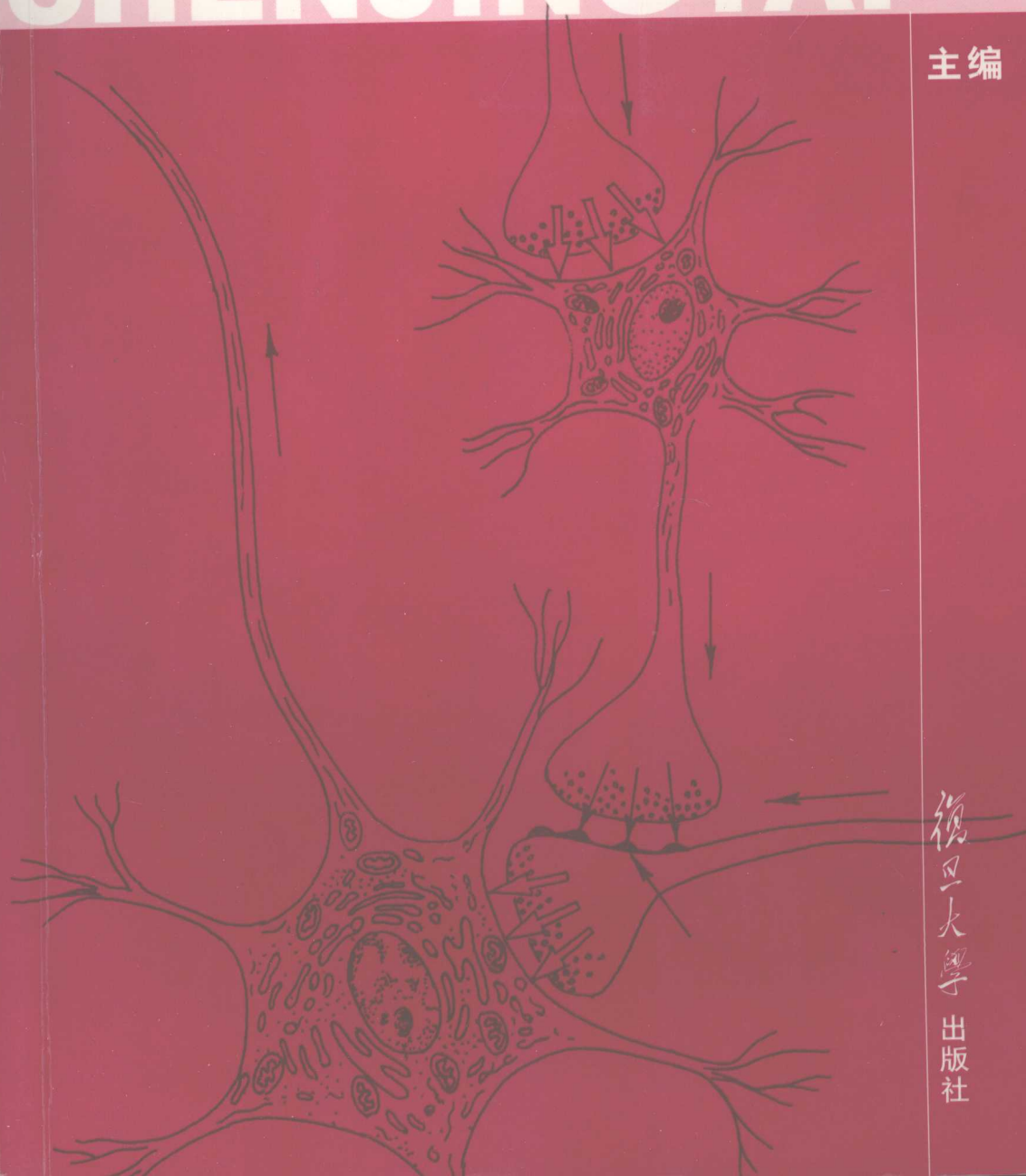


神经肽

SHENJINGTAI

主编 谢启文



復旦大學出版社

图书在版编目(CIP)数据

神经肽/谢启文主编. —上海:复旦大学出版社, 2004. 7
ISBN 7-309-03876-2

I. 神… II. 谢… III. 多肽-基本知识 IV. Q516

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 003156 号

神经肽

主编 谢启文

出版发行 复旦大学出版社

上海市国权路 579 号 邮编 200433

86-21-65118853(发行部) 86-21-65109143(邮购)

fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

责任编辑 宫建平 陈贞华

装帧设计 陈萍

总编辑 高若海

出品人 贺圣遂

印刷 上海第二教育学院印刷厂

开本 787×1092 1/16

印张 33

字数 803 千

版次 2004 年 7 月第一版第一次印刷

印数 1—2 100

书号 ISBN 7-309-03876-2/R·830

定价 76.00 元

如有印装质量问题, 请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

主编 谢启文

编写者(以姓氏笔画为序)

- 王 宪 北京大学医学部生理和病理生理学系主任、教授
朱文玉 原北京医科大学生理学教研室主任、教授
朱运龙 中国人民解放军第四军医大学生理学教研室主任、教授,中国生理学会内分泌专业委员会主任
许荣焜 中国医学科学院基础医学研究所、中国协和医科大学基础医学院生理学系教授,中国生理学会秘书长
杜继曾 浙江大学生物技术系生理学神经生物学教研室教授
吴根诚 复旦大学上海医学院神经生物学教研室主任、教授
宋朝佑 中国人民解放军第二军医大学神经生物学教研室教授
余玉林 台湾研究院动物研究所研究员
张万琴 大连医科大学生理学教研室教授
张崇理 中国科学院动物研究所研究员
郑永芳 中国医学科学院基础医学研究所、中国协和医科大学基础医学院生理学系教授
周 吕 中国医学科学院基础医学研究所、中国协和医科大学基础医学院生理学系教授
赵书芬 中国医科大学生理学教研室教授
赵志奇 复旦大学神经生物科学研究所研究员
唐朝枢 北京大学医学部生理和病理生理学系教授
倪 江 哈尔滨医科大学生理学教研室教授
梅镇彤 中国科学院原上海生理研究所研究员
曹小定 复旦大学上海医学院针刺原理研究所所长、教授
谢启文 中国医科大学教授,中国医学科学院、中国协和医科大学学术委员
路长林 中国人民解放军第二军医大学神经生物学教研室教授,中国神经科学学会理事长

参编者还有:

- 北京大学医学部生理学和病理生理学系:李菊香 齐永芬 王 望 袁 杰 张勇刚
大连医科大学生理学教研室:刘 辉 杨东辉
复旦大学神经生物科学研究所:宋 萍
复旦大学上海医学院神经生物学教研室:高 秀
哈尔滨医科大学生理学教研室:李庆雷 刘国艺 于晓光 朱 辉
浙江大学生物技术系生理学神经生物学教研室:陈学群 徐建芬
中国医学科学院基础医学研究所:高 列
中国人民解放军第二军医大学神经生物学教研室:由振东
中国人民解放军第四军医大学生理学教研室:迟素敏
中国医科大学神经内分泌研究室:蓝 妮

前 言

神经科学是当前生命科学中最引人瞩目、发展最迅速的学科之一,而在神经科学中神经肽又是近二三十年来进展最快、成果极丰硕的一个前沿领域。神经肽不仅存在于神经系统,而且在全身各系统广泛存在,扮演着神经激素、神经递质、神经调质和细胞因子等多种角色,在生物发育的各个阶段对各种生理功能起重要的调控作用。近年来随着分子生物学技术的进展,神经肽的研究更是突飞猛进、日新月异,然而国内迄今这方面的学术著作仍然很少。1997 年我们邀请国内,包括香港、台湾和在美国的神经内分泌学者编写了《现代神经内分泌学》,1999 年出版后各方面反映良好。在神经内分泌学中经常涉及神经肽,但主要是关于神经肽作为神经激素在调控内分泌系统功能方面的内容,所以大家都觉得还应该再编写一本全面介绍神经肽的书。2000 年秋借在乌鲁木齐开生理学会内分泌专业委员会的机会,共同商定此事,拟定了《神经肽》一书各章的轮廓,原来参加编写《现代神经内分泌学》的一些作者承担了部分编写工作。会后又邀请了一些著名学者参加编写工作。因此《神经肽》一书也可以说是《现代神经内分泌学》的姐妹篇。

本书各章作者都有着深厚的理论基础和丰富的研究经验,对国际和国内的神经肽研究动态有着很好把握,收集资料新而全,内容丰富,总结了神经肽研究的新进展和新成果,反映了这一前沿领域的国际动态,又融入了中国科学家的贡献。本书共 22 章,前 5 章为总论部分,分别从神经肽的生物合成、肽前体肽段多功能性、神经肽的受体以及神经肽的进化方面阐述;第 6 章到第 12 章为各论部分,深入介绍各种神经肽;第 13 章到第 22 章分别为神经肽与各种生理功能与病理生理过程之间的关系。本书是一部系统阐述神经肽基础理论的专著,具有很高的学术价值,相信对广大医学科研人员和医科院校师生会有所裨益。

在这里我愿特别指出,已故王志均院士对本书的编写曾给予热情支持。我们编写《现代神经内分泌学》时,王先生不仅亲自审阅部分章节,提出许多宝贵的修改意见,还为该书的出版写了序。当得知我们又将编写《神经肽》一书时,王先生又来信殷切祝愿“早日出版,以满足读者渴望,是为至盼。”我们原要请王先生为本书作序,岂料先生已离我们而去!参加本书编写的作者许多都是王先生的弟子,包括王先生的女儿王宪教授。我们愿以本书作为对王先生的深切纪念。

由于神经肽领域发展特别迅速,主编学术水平所限,不足和谬误之处在所难免,希望广大读者指正。

谢启文

2004 年 6 月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 神经肽	1
第二节 神经肽的分类	3
第三节 神经肽与经典神经递质共存	5
第二章 神经肽的生物合成、贮存、转运、释出和失活	9
第一节 神经肽的基因及其表达	9
第二节 神经肽基因转录的调控	11
第三节 mRNA 的翻译和翻译后加工	15
第四节 神经肽的贮存和转运	24
第五节 神经肽的释出和失活	27
第三章 生物活性肽前体肽段的多功能性	31
第一节 肾上腺髓质素前体不同肽段的生物学效应	31
第二节 肾上腺髓质素前体不同肽段间及同一肽段不同片段间的修饰	33
第三节 生物活性肽前体肽段多功能性的普遍性	34
第四节 生物活性肽前体肽段多功能性的生理学、病理生理学意义	35
第四章 神经肽受体	39
第一节 神经肽受体的结构	39
第二节 神经肽与受体结合引起的改变	43
第三节 受体-信号转导-效应通路的多样性和信息网络	55
第四节 中枢神经系统神经肽受体的信号转导	59
第五章 神经肽的进化	64
第一节 促性腺激素释放激素	64
第二节 生长激素释放激素	65
第三节 生长抑素	66
第四节 促皮质激素释放激素	67
第五节 催产素/血管加压素家族	67
第六节 生长激素释放激素超家族	70
第七节 甘丙肽	75

第八节 速激肽家族	76
第九节 神经肽 Y 族	78
第十节 内皮素	79
第十一节 阿黑皮素原	80
第十二节 玻璃海鞘素	83
第六章 下丘脑促垂体神经肽	85
第一节 促甲状腺素释放激素	85
第二节 促性腺激素释放激素	89
第三节 生长抑素	93
第四节 促皮质激素释放激素	96
第五节 生长激素释放激素	99
第六节 垂体腺苷酸环化酶激活肽	101
第七章 血管加压素和催产素	106
第一节 概述	106
第二节 血管加压素和催产素的神经生物学	108
第三节 血管加压素和催产素的生理学和行为学作用	112
第八章 内源性阿片肽	125
第一节 历史回顾	125
第二节 内源性阿片肽及其受体	126
第三节 内源性阿片肽的生理和病理生理功能	129
第九章 脑肠肽	153
第一节 胃泌素	153
第二节 缩胆囊肽	157
第三节 其他脑肠肽	161
第十章 降钙素基因相关肽超家族	175
第一节 降钙素基因相关肽	175
第二节 降钙素	187
第三节 肾上腺髓质素	192
第十一章 速激肽	203
第一节 速激肽的细胞和分子特性	203
第二节 速激肽的生物合成、贮存、运输和释放	207
第三节 P 物质在初级感觉神经元信息传递中的作用	211
第四节 速激肽在中枢神经系统中的作用	215

第五节 速激肽在外周组织中的作用·····	224
第六节 速激肽在炎症和免疫系统中的作用·····	229
第七节 速激肽与疾病·····	231
第八节 无脊椎动物与速激肽相关的肽类物质·····	234
第十二章 其他神经肽 ·····	239
第一节 脑钠素·····	239
第二节 鸟苷蛋白——肠利钠利尿肽·····	242
第三节 血管紧张素Ⅱ·····	250
第四节 尾加压素Ⅱ·····	258
第五节 neurexophilin·····	265
第十三章 神经肽与心血管功能 ·····	269
第一节 概述·····	269
第二节 主要神经肽对心血管功能的调节·····	277
第十四章 神经肽与呼吸功能 ·····	312
第一节 呼吸的神经调节和化学调节·····	312
第二节 神经肽与呼吸系统功能·····	314
第三节 神经肽与呼吸系统疾病·····	343
第十五章 肠神经系统脑肠肽对胃肠运动的调控及其临床意义 ·····	349
第一节 肠神经系统脑肠肽·····	350
第二节 肠神经系统脑肠肽对胃肠运动的调控·····	354
第十六章 神经肽与体温调节 ·····	368
第一节 体温调节的神经生物学基础·····	368
第二节 阿片肽与体温调节·····	370
第三节 其他神经肽与体温调节·····	375
第四节 神经肽与发热·····	379
第十七章 神经肽与孕卵发育 ·····	384
第一节 孕卵发育和胚泡着床·····	384
第二节 胎盘神经肽类·····	387
第十八章 神经肽与应激 ·····	396
第一节 应激·····	396
第二节 下丘脑与应激·····	397
第三节 应激反应密切相关的神经肽·····	400

第四节 内分泌调节·····	402
第十九章 神经肽与伤害性感受·····	404
第一节 痛觉的传递和调制·····	404
第二节 阿片肽与伤害性感受·····	409
第三节 P 物质与伤害性感受·····	414
第四节 缩胆囊肽与伤害性感受·····	419
第五节 其他神经肽与伤害性感受·····	424
第二十章 神经肽与癫痫·····	432
第一节 癫痫症、癫痫发作及癫痫发作敏感性·····	433
第二节 阿片肽与癫痫·····	435
第三节 其他神经肽与癫痫·····	443
第二十一章 神经肽和摄食、摄水行为·····	456
第一节 概述·····	456
第二节 神经肽与食物摄取·····	458
第三节 神经肽与渴和摄水·····	483
第二十二章 神经肽与学习和记忆·····	495
第一节 垂体激素对学习和记忆的调控·····	496
第二节 阿片肽及其他神经肽对学习和记忆的作用·····	502
第三节 小结和讨论·····	507
常用缩略语英汉对照·····	511
索引·····	516

第一章 绪 论

近 30 年来,神经生物学发展最迅速、成果最丰富的一个重要领域,就是神经肽的研究。

第一节 神 经 肽

一、神经肽研究简史

1931 年, von Euler 和 Gaddum 从脑及肠组织中提取出一种具有使平滑肌收缩和降压活性的物质,因其呈粉状,命名为 P 物质(substance P, SP; 德文“Pulver”为“粉”之意), 1936 年被确定为肽,这是最早发现的神经肽(但其氨基酸序列直到近 40 年才被确定)。1962 年, Erspamer 等第一次确定了和 SP 同一家族的章鱼涎肽(eledoisin)的氨基酸序列。1949 ~ 1951 年, Bargmann 和 Scharrer 证明神经垂体(垂体后叶)激素实际是由下丘脑视上核和室旁核神经元合成的, 1956 年 du Vigneaud 第一次人工合成了精氨酸加压素(AVP)和催产素(OT)。从 20 世纪 50 年代中期开始,在 Harris“下丘脑控制腺垂体分泌”的神经体液学说影响下,许多实验室致力于从下丘脑分离促垂体活性物质,20 世纪 60 年代末成功地分离、鉴定了促甲状腺素释放激素,证明是一个 3 肽,这是第一个下丘脑促垂体神经肽。紧接着又分离、鉴定了黄体生成素释放激素,证明也是一个神经肽。从此开始了一个神经肽研究蓬勃发展的新时期,生长抑素、促肾上腺皮质激素释放激素、生长激素释放激素、垂体腺苷酸环化酶激活肽等更多的下丘脑促垂体神经肽一个接一个地被分离、鉴定。内啡肽、脑啡肽、强啡肽等一系列阿片肽相继被发现,它们在痛觉调制以及许多中枢整合中的作用陆续被揭示,使人们日益认识到神经肽的重要意义。

随着多肽化学、放射免疫测定、免疫组织化学技术的发展,特别是分子生物学技术的发展,大大促进了神经肽的研究。人们发现当初所谓下丘脑促垂体神经肽,实际上广泛存在于下丘脑以外的整个中枢神经系统,其功能也不仅限于控制腺垂体激素的分泌,对神经元的活动、各种行为甚至认知功能也有深刻影响。神经肽扮演着神经激素、神经递质和神经调质的多重角色。在神经系统内发现的许多神经肽也在许多外周器官和组织中被发现,同样许多最初在外周组织(如胃肠道、皮肤)发现的肽类物质,对神经具有活性,后来在神经系统内也发现其存在。因此神经肽的概念已不再局限于神经系统生成的肽类活性物质,而扩展为各种组织生成的有神经活性的肽类物质。进一步的研究又已证明,神经肽不仅对神经活动有作用,还对许多非神经细胞的多方面功能活动(包括发育、营养、分化、增殖、凋亡等)具有调节作用,通过旁分泌、自分泌方式,起着生长因子、营养因子等局部信息分子的作用。

二、神经肽的进化

通过比较生物学的研究,证明脊椎动物的许多神经肽在进化早期已经出现,无论从鱼

类、两栖类、爬虫类、鸟类到哺乳类,直至灵长目、人类中普遍存在。而且是一种古老的信息分子,在单细胞生物(如原虫类、细菌类)、无脊椎动物乃至植物中都广泛存在(表 1-1),反映了它们在生物个体和种系的生存、繁衍中的重要作用。

表 1-1 单细胞生物、植物及无脊椎动物的“脊椎动物”神经肽

原虫类	细菌类	真菌类	植物	无脊椎动物
ACTH	ACTH			ACTH/MSH
β -END	β -END		β -END	β -END
胰岛素	胰岛素	胰岛素		胰岛素
促性腺激素	促性腺激素			
CCK				CCK/胃泌素
降钙素				
胰高血糖素				胰高血糖素/VIP
SS				
加压催产素				VP
				铃蟾肽
				AT-I
				ANP
				GnRH
			TRH	TRH
				PP

注: ACTH: 促肾上腺皮质激素; ANP: 心钠素; AT: 血管紧张素; MSH: 促黑色素细胞激素; VIP: 血管活性肠肽; PP: 胰多肽; TRH: 促甲状腺素释放激素; CCK: 缩胆囊肽; GnRH: 促性腺激素释放激素; END: 内啡肽; SS: 生长抑素; VP: 血管加压素。

例如 TRH 不仅在脊椎动物的鱼类、两栖类、爬虫类、鸟类和哺乳类中存在,而且在更原始的(脊索动物)文昌鱼和无脊椎动物的蜗牛中也存在,历经亿万年的进化仍然被稳定地保留,甚至某些植物中也有 TRH。TRH 对两栖类的促甲状腺素(TSH)分泌并无影响,而文昌鱼和蜗牛无垂体,因此 TRH 当初显然是一种原始的信息分子,它对 TSH 分泌的作用则是在进化过程中逐渐获得的新功能。

另一方面,一些最原始的神神经肽基因(祖先基因)在进化过程中也不断发生 DNA 序列的复制、丢失、重组等变化,生成序列略有不同的新基因,表达为新的、结构有所不同但又同源的神神经肽,从而组成了一个神神经肽家族。例如成员众多的 PACAP/血管活性肠肽/胰高血糖素/胃泌素释放肽/胰泌素家族,现在一般认为是其共同的祖先基因通过一系列变化(参见第五章图 5-1)而形成的。

三、神经肽的共同特点

作为最古老的信息分子,神经肽与激素、经典的神神经递质以及生长因子、淋巴因子等其他信息分子,既有相同之处,也有不同之处。神经肽虽然种类如此繁多,但相互之间存在许多共同的特点。

(1) 所有的神神经肽都是在细胞内通过核糖体机制首先合成一个较大的前体(前神神经肽原),其中含有一个信号肽序列、一个或几个神神经肽序列以及一个或几个其他序列(往往与神神经肽序列有同源性)。然后经过酶切,切除信号肽,剪切神神经肽序列,又经过各种修饰生成最终的神神经肽,运送到终末,贮存在较大的囊泡中释出。

(2) 在进化过程中,同源结构神经肽家族的出现、同一神经肽基因在转录过程中由于不同拼接而生成不同 mRNA,从而生成各种亚型。由于上述前体酶切加工过程,神经肽往往和前体中的其他序列产物(非同源或同源神经肽)共同释出,再加上神经肽常常和其他神经肽、经典递质共存、共释出,使得神经肽的作用极其复杂、多样。

(3) 神经肽与特异的受体结合而引起效应。神经肽受体主要是跨膜 7 次、G 蛋白偶合受体。由于神经肽的多样性、神经肽受体的多样性以及受体偶合的信息转导通路的多样性,使神经肽的作用更为复杂、多样。

(4) 神经肽在中枢神经系统、外周神经系统以及胃肠、心血管、呼吸、生殖、免疫等全身各系统广泛分布。除以神经激素、神经递质和神经调质等形式起作用外,还可以通过旁分泌、自分泌形式作为细胞因子起作用,参与生长、发育、认知、行为以及各种生理功能的调节。

(5) 释出神经肽的失活主要通过酶降解而不是再吸收。酶降解的中间产物往往仍然具有某些生物活性。

(6) 和经典神经递质完成的快速突触传递不同,神经肽主要在较慢的神经调制过程中起作用,而这一过程的重要性并不亚于前者。

(谢启文)

第二节 神经肽的分类

一、按主要来源分类

起初人们按最早发现(或主要分布)的器官来将神经肽分类,但前已述及,许多神经肽的分布早已超出了当初发现时的范围(表 1-2)。

表 1-2 哺乳类神经肽按主要来源分类(括号内为其他来源)

1. 下丘脑神经肽	END(垂体), CRH(垂体、脑、脊髓), 甘丙肽(蓝斑), GnRH(胎盘、性腺), GHRH(胎盘), OT(脑、脊髓), VP(脑、脊髓、外周神经), PACAP(神经垂体、睾丸、胰腺), SS(脑、脊髓、涎腺、胃肠道), TRH(脑、脊髓、胃肠道、胰腺)
2. 腺垂体神经肽	ACTH(脑、脊髓、胎盘、胃肠道、淋巴细胞), END(胎盘、胃肠道), FSH(胎盘), LH(胎盘), GH(胎盘), MSH(脑、脊髓、外周神经), TSH(胎盘), PRL(脑、脊髓、胎盘)
3. 脑、脊髓神经肽	DSIP(垂体、肾上腺髓质), END(垂体), ENK(外周神经), NT(心血管、胃肠道)
4. 胃肠道、胰腺神经肽(脑肠肽)	淀粉素, CGRP(感觉系统、运动神经元、下丘脑、甲状腺), CCK(脑、垂体、肾上腺髓质、外周神经), 甘丙肽(脑、脊髓、几乎全部外周器官), 胃泌素(垂体、精原细胞), GIP, 胰高血糖素(脑), 胰岛素(新生脑、胎儿肝), NMB(脊髓), NPY(脑、外周神经、肾上腺髓质、血管内皮), PP, PHI(脑), NT(整个中枢神经系统、垂体), PYY(脑干), 胰泌素(脑干、下丘脑、大脑皮质), SS(脑、脊髓、甲状腺), SP(脑、脊髓、外周神经), VIP(脑、外周神经、涎腺)
5. 胎盘神经肽	CG, CRH(下丘脑、脊髓), FSH(垂体、卵巢), GH(垂体、脑), GHRH(下丘脑), 抑制素(性腺), PRL(垂体), POMC(下丘脑、垂体), SS(脑、脊髓、胃肠道), TRH(下丘脑、脑、脊髓、胃肠道、胰腺)
6. 肾上腺髓质神经肽	肾上腺髓质素(血管、垂体、中枢神经系统)

续表

7. 心脏神经肽

ANP (下丘脑)

8. 血液神经肽

AT-II (脑、垂体)

注: CRH: 促肾上腺皮质激素释放激素; GHRH: 生长激素释放激素; OT: 催产素; PACAP: 垂体腺苷酸环化酶激活肽; FSH: 卵泡刺激素; LH: 黄体生成素; GH: 生长激素; TSH: 促甲状腺素; PRL: 催乳素; DSIP: δ -睡眠诱导肽; NT: 神经降压肽; CGRP: 降钙素基因相关肽; GIP: 胃抑肽; NMB: 神经介素 B; NPY: 神经肽 Y; PHI: 组胺肽; PYY: 酪酪肽; CG: 绒毛膜促性腺激素; POMC: 阿黑皮素原; ENK: 脑啡肽。

二、按结构同源性分类

这种分类方法是按神经肽的家族,即结构的同源性来分类。神经肽家族及其结构的同源性如下述(表 1-3)。

表 1-3 神经肽家族及其结构的同源性

1. PACAP/VIP/GRF/胰高血糖素超家族	
PACAP38	HSDGIFTDSYSRYRKQMAVKKYLA AVL ²⁸ ... K ³⁸ -NH ₂
PACAP27	HSDGIFTDSYSRYRKQMAVKKYLA AVL-NH ₂
VIP	HSDAVFTDNYTRLRKQMAVKKYLSILN-NH ₂
胰泌素	HSDATFTSELTRLREGARLQRLQLQGLVN-NH ₂
GRF	YADAIFINSYRKVLGQLSARKLLQDIMS ²⁸ ... L ⁴⁴ -NH ₂
胰高血糖素	HSQATFTSDLTKLLDSRRRAQDFVQWLMNT
PHM	HADGVFTSDFSKLLQLSAKKYLESLM-NH ₂
2. 内源性阿片肽家族	
β -END	YGGFMTS ⁷ ... E ³¹
Met-ENK	YGGFM
Leu-ENK	YGGFL
强啡肽 A	YGGFLRR ⁷ ... Q ¹⁷
强啡肽 B	YGGFLRR ⁷ ... T ¹³
3. VP/OT 家族	
AVP	CYFQNCPRG-NH ₂
LVP	CYFQNCPKG-NH ₂
OT	CYIQNCPLG-NH ₂
4. 胃泌素/CCK 家族	
胃泌素	p-E ¹ ... Y ¹¹ GWMDF-NH ₂
CCK8	DYMGWMDF-NH ₂
5. NPY/PP 家族	
NPY	YPSKPDNPGEDAPAEDLARYYSALRHYINLITRQRY-NH ₂
PP	APLEPVYPGDNATPEQMAQYAADLRRYINMLTRPRY-NH ₂
6. NT/NMN 家族	
NT	p-ELYENKPRRPYIL-OH
NMN	ECKRPWIL-OH
爪蟾肽 (xenopsin)	ECKRPWIL-OH
7. 铃蟾肽/NMB 家族	
铃蟾肽 (bombesin)	EQRLCNQWAVGHLM-NH ₂
NMB	GNLWATGHFM-NH ₂
GRP	A ¹ ... H ²² WAVGHLM-NH ₂

续表

8. POMC 家族	
ACTH	SYSMEHFRWGKPGV ¹⁴ ... F ³⁹
α -MSH	SYSMEHFRWGKPV-NH ₂
9. 速激肽家族	
SP	RPKPQQFFGLM-NH ₂
SK	HKTDSFVGLM-NH ₂
NKB	DMHDFVGLM-NH ₂
physalaemin	EADPNKFYGLM-NH ₂
eledoisin	EPSKDAFIGLM-NH ₂
kassinin	DVPKSDQFVGLM-NH ₂

注: SK: K 物质; NKB: 神经激肽 B; PHM: 组甲肽。

(谢启文 路长林)

第三节 神经肽与经典神经递质共存

一、神经肽与经典神经递质的比较

肽能神经元与经典神经递质神经元在形态上无明显差别,细胞可大可小,可为多极或单极。经典神经递质多为小分子物质,而神经肽的相对分子质量大得多。神经肽在脑内的含量比神经递质少,约为神经递质的 0.001% ~ 1.000%。经典神经递质除乙酰胆碱(ACh)外,以氨基酸为前体,有的递质本身就是氨基酸;而神经肽是多肽,由大分子的前体裂解而成。经典神经递质可较快地在神经细胞胞体内合成,也可在神经末梢合成,它们更新快,如多巴胺(DA)的半衰期仅为 2 h,去甲肾上腺素(NE)为 4 h。神经递质释放后可经神经末梢重吸收反复利用,迅速得到补充,又由于释放后灭活快,故作用时间也较短。神经肽则在胞体内合成大分子的前体蛋白,在轴浆运输过程中加工裂解,到达神经末梢贮存于囊泡中,释放后主要经酶降解而失活,不能重摄取利用,必须由胞体重新合成补充。一般认为,神经肽的释放量较神经递质少,但由于失活慢,可弥散到邻近的细胞,因此作用较持久,作用范围也较广。基于上述特点,经典神经递质适宜于完成迅速而精确的神经调节,而神经肽多适宜于调节缓慢而持久的功能变化。但有的神经肽也具有神经递质功能,如 SP 是一级感觉传入纤维的递质,脑啡肽和 VIP 在脑内也起神经递质的作用;而有些经典神经递质如 NE 在某些情况下也发挥调质的功能。

二、神经肽与经典神经递质的共存

1935 年 Dale 提出,由于神经细胞是一个统一的代谢体,它的各末梢部位所释放的递质应该是同样的。这一概念后经 Eccles(1957)概括为“一种神经元释放一种递质”的 Dale 法则。随着神经肽的陆续发现和免疫组织化学技术的发展,1980 年 Hökfeld 首先发现,同一神经元可含有两种以上的活性物质,通常是一种经典神经递质和一种神经肽,也有一种经典神经递质和两种以上神经肽。例如,免疫组织化学证明,脑内蓝斑中 25% 的 NE 神经元含有神经肽 Y(NPY),中缝大核的 5-HT 神经元有 SP,其中还有一部分还同时存在 TRH,中脑腹侧 CCK 神经元有 DA。外周神经系统中的神经肽大多与经典神经递质共存。如涎腺的副交感

神经支配中有 VIP 和 ACh 共存,颈上神经节中约有一半的 NE 能神经元含有 NPY,输精管的交感神经支配中的不同交感传出神经元有 SS 或 NPY 与 NE 共存等。外周神经系统中的神经肽则大多与经典神经递质共存(表 1-4)。

表 1-4 神经肽与经典神经递质的共存

经典神经递质	神经肽	共存的部位	经典神经递质	神经肽	共存的部位
DA	ENK	颈、主动脉体(猫)	5-HT	ENK	延髓、脑桥(猫)
	CCK	中脑腹侧背盖(猫、鼠、人)		SP	延髓(猫、鼠)
	NT	下丘脑弓状核(鼠)		TRH	延髓(鼠)
NE	ENK	蓝斑、肾上腺髓质(猫)		CCK	延髓(鼠)
		交感神经节(鼠)		TRH + SP	延髓(鼠)
	SS	交感神经节(豚鼠)	ACh	ENK	节前纤维(猫)
	SIE 细胞	(猫)			自主神经节(猫)
	NT	肾上腺髓质(猫)			脑皮质(鼠)
	NPY	蓝斑、肾上腺髓质(猫)		LHRH	交感神经节(牛蛙)
		交感神经节(鼠)			心脏(蟾蜍)
		延髓(人、鼠)		SS	
E	ENK	肾上腺髓质(猫)	GABA	SS	丘脑(猫)、脑皮质、海马(鼠、猫)
	NT	延髓(鼠)		CCK	脑皮质、海马结构(猫、猴、鼠)
	NPY	延髓(鼠)		NPY	脑皮质(猫、猴)
				SP	下丘脑(鼠)
				VIP	海马结构(鼠)

涎腺的副交感神经支配中,有 VIP 和 ACh 共存,颈上神经节中有一半的 NE 能神经元中含有 NPY,这部分共存的交感神经元支配腺体中的动脉血管,而直接支配腺体分泌的交感纤维中不含有 NPY。VIP 有加强 ACh 促唾液分泌和扩张血管的作用,NPY 与 NE 共同调节血管运动引起缓慢而持久的血管收缩。在输精管的交感神经支配中的不同交感传出神经元中,有 SS 或 NPY 与 NE 共存。NE 和 SS 神经元支配肠壁黏膜下神经节及黏膜,NE 和 NPY 神经元支配肠道血管,而不含神经肽的 NE 神经元支配肌间丛。

Pears 等于 1976 年提出的胺前体摄取和脱羧作用(amino precursor uptake and decarboxylation, APUD)概念,从细胞发生学上解释了神经肽和经典神经递质共存现象。APUD 细胞大多起源于神经外胚层,在胚胎发育期移行到神经系统、内分泌腺、胃肠道和皮肤等,因此,同一种神经肽和胺类神经递质一起存在于上述完全不同的器官中。

1980 年,Vireros 等观察到肾上腺髓质中共存的脑啡肽与儿茶酚胺能同时释放。并且认为,共存的递质和神经肽同时释放可通过突触前和突触后两种途径发挥协同调节作用。

三、共存神经肽与经典神经递质的相互作用及其意义

共存神经肽和经典神经递质共同释放后,两者分别作用于突触后或突触前,起相互协同的作用,更有效地调节细胞或器官的功能。典型的例子是猫颌下腺副交感神经元内 VIP

和 ACh 的共存(图 1-1)。实验研究发现,用低频电刺激(2 Hz)引起的猫涎腺体的分泌和血管的舒张可被阿托品所阻断,提示此种效应系低频刺激时释放 ACh 的作用。但高频刺激时释放大量的 VIP 引起的血管舒张不能被阿托品所阻断,相反,阿托品能进一步促进高频刺激时 VIP 的释放, VIP 释放增多导致血管舒张的时间延长。说明突触前 M 受体参与 VIP 释放的调节,阿托品阻断了突触前负反馈机制,导致 VIP 释放急剧增加。VIP 无明显的促唾液分泌作用,但可加强 ACh 的促唾液分泌作用。受体结合实验表明, VIP 可加强胆碱能受体对 ACh 的亲和力。因此, VIP 和 ACh 的共存,其相互作用的方式,包括突触前和突触后两方面。它们共同对颌下腺进行调节,其作用是相辅相成的。

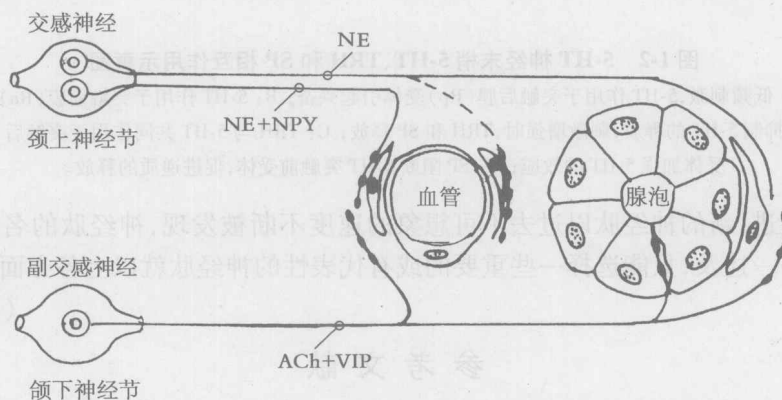


图 1-1 猫颌下腺自主神经神经肽和递质的共存

注:副交感神经中 ACh 和 VIP 共存,交感神经中 NA 和 NPY 共存,神经中共存的这两种物质起相互协同作用。

在延髓 5-HT 下行纤维中, 5-HT、SP 和 TRH 共存对突触前和突触后 5-HT 受体起调制作用。延髓中缝核,尤其是苍白球内,大量神经元中有 TRH、SP 和 5-HT 共存。在大鼠脊髓侧角和腹角运动神经元周围也有 5-HT 同 SP、TRH 的共存,调节点前交感神经元和运动神经元的活动。5-HT 能促进伸肌反射,用 5-HT 的激动剂可加强其作用,此作用可被 5-HT 受体拮抗剂所阻断。TRH 也可加强 5-HT 的作用,并能被 5-HT 的拮抗剂所对抗,提示 TRH 可通过影响 5-HT 的受体起调制作用。SP 和 TRH 不能直接影响由钾离子引起的 5-HT 的释放,但 SP 可通过突触前 5-HT 自身受体的负反馈抑制作用,导致 5-HT 释放的减少。如图 1-2 所示, SP、TRH 和 5-HT 共存,通过不同机制影响 5-HT 的突触传递。SP 可能主要作用于突触前,间接阻断突触前 5-HT 自身受体。而 TRH 则可能主要作用于突触后,通过某种途径加强突触后 5-HT 受体的效应。由于 SP 和 TRH 对 5-HT 受体没有直接作用,设想它们可能分别作用于各自的特异性受体,对相邻的突触前 5-HT 受体、5-HT 释放和突触后 5-HT 受体及其效应起调制作用。强刺激时, SP、TRH 和 5-HT 共同释放,扩大了 5-HT 单独释放时所能起的效应。

综上所述,神经肽是机体生存的最重要因素之一,是生物进化过程中最古老的信息分子,从单细胞生物开始,直到人类,它们的基因历经亿万年而保持稳定,说明是生存所不可缺少的。随着进化过程,它们又不断发展“繁衍”,形成众多家族,它们的作用不断扩展,从局部信息分子、神经调质到神经递质,又到神经激素,它们在机体发育的各个阶段都扮演了重要角色。它们在机体广泛分布,参与了几乎全部生理过程的调节。近年来由于分子生物学

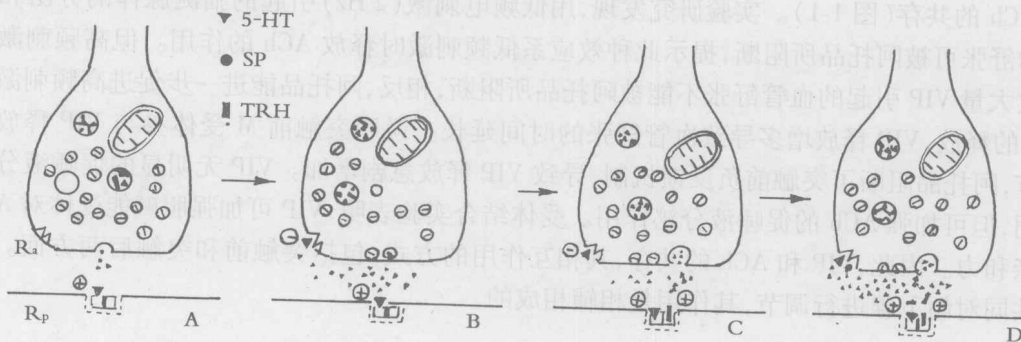


图1-2 5-HT神经末梢5-HT、TRH和SP相互作用示意图

注: A: 低频刺激, 5-HT 作用于突触后膜(Rp)受体引起兴奋; B: 5-HT 作用于突触前膜(Ra)受体, 抑制 5-HT 的释放, 刺激增强时, TRH 和 SP 释放; C: TRH 与 5-HT 共同作用于突触后受体加强 5-HT 的效应; D: SP 阻断 5-HT 突触前受体, 促进递质的释放。

技术的突飞猛进, 新的神经肽以过去不可想象的速度不断被发现, 神经肽的名单越来越长, 本书不可能一一述及, 只能选择一些重要的或有代表性的神经肽就以上各方面加以介绍。

(路长林)

参考文献

- [1] 林葆城. 神经肽总论. 见: 韩济生, 关新民主编. 医用神经生物学, 武汉: 武汉出版社, 1996
- [2] 路长林主编. 神经肽基础与临床. 上海: 第二军医大学出版社, 2000
- [3] 谢启文, 蓝妮. 神经肽. 见: 谢启文主编. 现代神经内分泌学. 上海: 上海医科大学出版社, 1999
- [4] 邹冈, 奚国良, 易庆成等译. 神经肽. 北京: 科学出版社, 1980
- [5] 邹冈. 神经肽. 见: 邹冈主编. 基础神经药理学. 北京: 科学出版社, 1988
- [6] 邹冈. 神经肽及其受体. 见: 韩济生主编. 神经科学纲要. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993
- [7] Hökfelt T. Neuropeptides in perspective: the last ten years. *Neuron*, 1991, 7:867
- [8] Ludwig M. Dendritic release of vasopressin and oxytocin. *J Neuroendocrinol*, 1998, 10:881
- [9] Strand FL. Neuropeptides: regulators of physiological processes. Cambridge: MIT Press, 1999

第二章 神经肽的生物合成、贮存、转运、释出和失活

神经肽由3个以上的氨基酸残基组成,不同数量的氨基酸通过肽键连接,并形成特殊的化学结构,往往具有高度特异的生物活性。神经肽与经典神经递质的产生有显著不同,后者在神经末梢合成后直接被包裹到成熟的囊泡中;而所有的神经肽都是在核糖体上先合成大量的前体——前激素原,然后进入粗面内质网池,再到高尔基复合体中包装,由分泌颗粒运输到末梢,在此过程中进行酶切等翻译后加工,形成有活性的更小的神经肽。前体可能包含一个或更多的相关与非相关神经肽序列,特定神经肽的切割可能不同,取决于特定的前体加工酶及其所在的分泌颗粒,这种合成途径大大增加了神经肽的多样性,使其成为细胞通讯的重要的化学信号。

第一节 神经肽的基因及其表达

一、神经肽的基因结构

编码神经肽的基因在功能上分为两个区域:转录区和调控区。前者是转录为原始 mRNA 的模板部分,从5'端的“帽子”位点开始,延伸至3'端及多聚腺苷酸位点下游数百碱基对处,其间包括编码序列(外显子)和插入其间的非编码序列(内含子)。转录区上游的序列本身不被转录,但对转录区的表达有重要的调控作用,称为调控区。根据其位置与功能,主要有以下两类。

(一) 启动子

在转录起始点上游25~30 bp处有富含A、T的序列,亦称TATA盒。其核心序列为TATA(A/T)A(A/T),是RNA聚合酶和一些转录因子结合的位置。具有高度保守性,只要改变一个碱基即可使转录率显著降低,是保证转录起始正确和基本转录率所必需的基本启动子。在其更上游往往还有一些影响转录率的上游启动子,如CAAT盒,位于转录起始点上游-70~-80 bp区域,其核心序列为GC(T/C)CAATCT; GC盒,核心序列为CCGCCC,其位置不定。真核细胞中有3种RNA聚合酶,分别有各自的启动子,对RNA聚合酶II的启动子研究最为深入。该启动子紧邻基因转录起始上游,长约100多个碱基对,所含的TATA盒在起始位点上游约30 bp处。

(二) 增强子及沉默子

在启动子上游(或下游)还有一些序列,本身不具备启动子活性,是一类能增强(或抑制)其附近基因转录活性的顺式调控元件。这种序列一般并不很长,仅约15 bp。常有完整的或部分的回文结构,以单拷贝或多拷贝串联形式存在。它们增强或抑制基因表达的作用不受其所在部位与启动子的距离和方向的限制,不过它们必须有与之高特异、高亲和结合的转录因子相互作用才能实现调控转录的效应。如cAMP反应元件(CRE)与CRE结合蛋白